

Zürcher Höhenklinik Wald

Chefarzt: Dr. med. *O. Brändli*

Arbeit unter der Leitung von Dr. med. *O. Brändli*

Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit rektal verabreichter Theophylline

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Pierre Bracher

von Zürich und Affoltern i.E. BE

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. med. *P. Frick*
Zürich 1982

Curriculum vitae

Geboren am 15. Mai 1938 in Zürich. Aufgewachsen und Besuch der Volksschulen in Zürich. Banklehre beim Schweizerischen Bankverein in Zürich mit kaufmännischer Abschlussprüfung 1958. Auslandsaufenthalt in den USA während 3 Jahren. Nach Rückkehr in die Schweiz Übernahme der Geschäftsleitung eines Ingenieurbüros in Zürich. Im Herbst 1967 Eidgenössische Maturitätsprüfung Typ B in St. Gallen.

Medizinstudium in Zürich, Staatsexamen 1976. Tätigkeit als Assistenzarzt während insgesamt 2 ½ Jahren am Kantonsspital Winterthur, Chirurgie; während 1 ½ Jahren an der Zürcher Höhenklinik Wald, innere Medizin; während 6 Monaten an der ORL-Poliklinik des Universitätsspitals Zürich sowie Praxisvertretungen. Zurzeit als Arzt bei der Schweizerischen Rettungsflugwacht tätig.



Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit rektal verabreichter Theophylline

P. Bracher, O. Brändli

Zürcher Höhenklinik, Wald, Schweiz

Serum Levels and Therapeutic Efficacy of Rectal Theophyllines

Key Words. Theophylline · Diprophylline · Proxyphylline · Serum levels · Pulmonary function · Chronic obstructive lung disease, therapy

Abstract. The bronchodilatory effect of Neo-Biphyllin Mikroklysma® (400 mg Theophylline [T], 600 mg Diprophylline [D], 600 mg Proxyphylline [P], corresponding to 5.2 mg/kg bodyweight of T, and 7.8 mg/kg of D and P, respectively) was studied on 5 consecutive days with one daily rectal application in a double-blind crossover design in 8 patients with chronic obstructive lung disease. Serum levels following rectal application are lower than after oral administration. On the 5th day they are only slightly higher than on the 1st day. The mean serum levels ($\mu\text{g/ml}$) achieved after 2 h are 6.1 for T, 1.0 for D and 7.7 for P, after 8 h 3.5 for T, 0.9 for D and 4.8 for P. The pulmonary function parameters (FEV_1 , VC, RV, TLC and R_{aw}) show an improvement, however, in comparison with placebo the results are statistically not significant. A correlation between the serum levels and the functional improvement cannot be established, even after taking into consideration the equipotency on a weight-for-weight basis according to the *in vitro* effect of the three compounds on the isolated guinea pig trachea [Boardman, 1980]. No side effects or local intolerance were reported. The use of the combination enema is particularly suitable for children or self-application by adults. Yet according to our findings larger doses or more frequent applications are required.

Einleitung

Die schon seit Jahrhunderten in der Medizin verwendeten Theophylline haben in den letzten Jahren dank der Einführung retardierter oraler Präparate und einfacherer

Methoden zur Blutspiegelbestimmung eine eigentliche Renaissance erlebt.

Im Gegensatz zum nur schwach löslichen reinen Theophyllin (abgekürzt T), sind Diprophyllin [7-(2,3-Dihydroxy-Propyl)-Theophyllin, abgekürzt D] und Proxyphyl-



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507201_0063

lin [7-(2-Hydroxy-Propyl)-Theophyllin, abgekürzt P] gut wasserlöslich [Rall, 1980]. Sie werden im Körper nicht in reines T umgewandelt, sondern unverändert ausgeschieden [Simons und Simons, 1979]. Während die Wasserlöslichkeit des reinen T bisher meist durch Komplexbildung, z.B. mit Äthylendiamin, verbessert wurde, haben Albrecht et al. [1976] erstmals die Kombination mit D und P zur Verbesserung der Löslichkeit bei neutralem pH verwendet. Zudem hat Boardman [1980] an der isolierten Meerschweinchen-Trachea einen synergistischen Effekt dieser drei Theophylline nachgewiesen.

Über die pharmakologische Wirkung der Einzelsubstanzen D und P beim Menschen gibt es ausser einer Arbeit über die fehlende Wirkung von D auf die Gallenblasenkontraktion [Katevuo et al., 1978] in der Literatur keine Angaben. Nach Bättig [1971] ist im Tierversuch die Toxizität von D drei- bis fünfmal, von P achtmal geringer als von T allein, welches bei Blutspiegeln über $5 \mu\text{g/ml}$ Nausea und Erbrechen, bei über $20 \mu\text{g/ml}$ Herzrhythmusstörungen und zentralnervöse Nebenwirkungen verursachen kann.

Nach oraler Verabreichung werden T zu 75–82%, P und D praktisch zu 100% resorbiert und mit einer Halbwertszeit von 2–3 h für D und 6 h für P ausgeschieden [Geisler et al., 1980; Zuidema und Merkus, 1980; Simons et al., 1977; Yunginger et al., 1966]. Nach rektaler Verabreichung als Klysma wird eine geringere Resorption als nach oraler oder intravenöser Verabreichung erreicht [Yunginger et al., 1966; Lil-*lehi*, 1968; Schilt, 1978].

Wir haben in einer placebokontrollierten gekreuzten Doppelblindstudie die Beziehung zwischen Blutspiegeln und den funktionel-

len Parametern nach rektaler Verabreichung einer Kombination von T, D und P (TDP) bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit geprüft.

Patienten und Methodik

Während eines Zeitraumes von 8 Monaten wurden von insgesamt 83 wegen chronischer obstruktiver Lungenkrankheit in der Zürcher Höhenklinik Wald hospitalisierten Patienten diejenigen ausgewählt, welche eine Verbesserung ihres Einsekundenvolumens (ΔFEV_1) um mindestens 15% nach Inhalation von 15 Atemzügen einer 2%igen Orciprenalinlösung aufwiesen (Tab. I). 1 Patient erfüllte das Kriterium der Reversibilität nach Orciprenalininhalation nicht, ist aber an allen Untersuchungstagen 15% reversibel. Eine weitere Bedingung war neben guten Venenverhältnissen die mündliche Einwilligung des Patienten nach vollständiger Orientierung.

3 Tage vor Untersuchungsbeginn wurden sämtliche theophyllinhaltigen Präparate, 1 Tag vor Untersuchungsbeginn auch alle oralen und inhalativen Sympathomimetika abgesetzt. Die Einnahme von xantinhaltigen Nahrungsmitteln und von Sympathomimetika wurde an den Untersuchungstagen mit Blutspiegelmessung untersagt.

20 ml Neo-Biphyllin-Mikroklysma® (entsprechend 400 mg T, 600 mg D und 600 mg P) oder Placeboklysma wurden durch dieselbe Studienschwester an 5 aufeinanderfolgenden Tagen vorgewärmt verabreicht. Mikroklysma und Placeboklysma wurden uns freundlicherweise von Dr. Seebach, Seebach AG, Zürich, zur Verfügung gestellt. Nach einer Auswaschperiode von 2–5 Tagen wurde an 5 weiteren Untersuchungstagen das Vergleichspräparat verabreicht, ohne dass die Untersucher über die Reihenfolge im voraus orientiert waren. Nebenwirkungen wurden täglich durch die Studienschwester protokolliert. Jeweils am ersten und am letzten Tag der beiden Behandlungsperioden wurden Blutspiegel für T, D und P und Lungenfunktionsparameter vor und nach Orciprenalininhalation (jeweils nach 1 und 8 h) bestimmt (Tab. II).

Blutspiegeluntersuchungen. Die Blutproben wurden mit 15 000 G scharf zentrifugiert und 5 ml Serum unmittelbar nachher auf -20°C tiefgefro-

Tabelle I. Patientendaten: Lungenfunktionsparameter bei Voruntersuchung mit Reversibilität des Einsekundenvolumens nach Orciprenalininhalation (Δ FEV₁), Angaben über Nikotinkonsum und Begleitmedikation

	Patient								Durchschnitt
	1	2	3	4	5	6	7	8	
Vitalkapazität (VC), Liter	4,50	3,52	2,17	4,20	2,90	2,80	2,07	4,00	
Einsekundenvolumen (FEV ₁), Liter	2,75	1,72	0,76	1,85	1,56	1,21	0,68	2,28	
Δ FEV ₁ % Ausgangswert nach Orciprenalin	9	24	74	16	29	37	59	19	33,4
Alter, Jahre	50	58	68	41	58	77	51	70	59
Gewicht, kg	78	91,5	72	61	78	56,5	107	81,2	77
Grösse, cm	160	183	172	170	171	171	179	173	173
Nikotinkonsum, Paketjahre	-	30	40	10	40	20	50	-	
während Studie, Paket/Tag	-	1/2	1	1/2	-	-	-	-	
Begleitmedikation	P	V	P	-	P	V	P	V	
	V	A	D		V	D	V		
		I			M	M			

P = Prednison; V = Ventolininhalationen; D = Digoxin; A = Antibiotika; M = Moduretic; I = Indocid.

Tabelle II. Untersuchungsprotokoll: am 1. und 5. Tag durchgeführte Untersuchungen, Klysmaapplikation zum Zeitpunkt 0

Untersuchungen		20 ml TDP-Klysma				
		↓				
Nebenwirkungen	+	+	+	+	+	
Blutdruck, Puls	+	+	+	+	+	
Blutspiegel TDP	+	+	+	+	+	
Lungenfunktionen	+		+		+	
Lungenfunktionen nach Orciprenalin			+		+	
	-30	30	60	120	480 min	
		0	I			

rial: Shandon Hypersil S.A.S. 5 micron. Mobile Phase: 0,1 M Na-Acetat 500 Teile, Aceton-Nitril 30 Teile, Eisessig 3 Teile. Flow 1,5 ml/min. Detection UV 280 nm, 0,02 absorbance units). Die Nachweisgrenze beträgt 0,1 µg/ml, der methodische Fehler liegt bei 3%, die Reproduzierbarkeit ist grösser als 95%.

Lungenfunktionsmessungen. Mit einem volumenkonstanten Ganzkörperplethysmographen mit auf 37 °C vorgewärmtem und feuchtigkeitsgesättigtem Atembeutel (Body-Test E. Jaeger, Würzburg) wurden Atemwegswiderstand (R) und intrathorakales Gasvolumen (RV, TLC) bestimmt. Statistische und dynamische Lungenvolumina wurden mit einem Pneumotachographen (nach Fleisch) ebenfalls in sitzender Stellung bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels des Wilcoxon 1-sample-Testes.

Resultate

Nebenwirkungen. Von insgesamt 8 rekta- len Applikationen von TDP-Klysma oder

ren. Die Analysen erfolgten mittels HPLC-Verfahren (High pressure liquid chromatography) gegen 8-Chloro-Theophyllin als internen Standard. (Pumpe: Waters, Mod. 6000 A; Injektor: Waters Mod. U6K; Detector: Waters, Mod. 440. Säule: Shandon Southern 10 cm, 4,6 mm ID; Säulenmate-

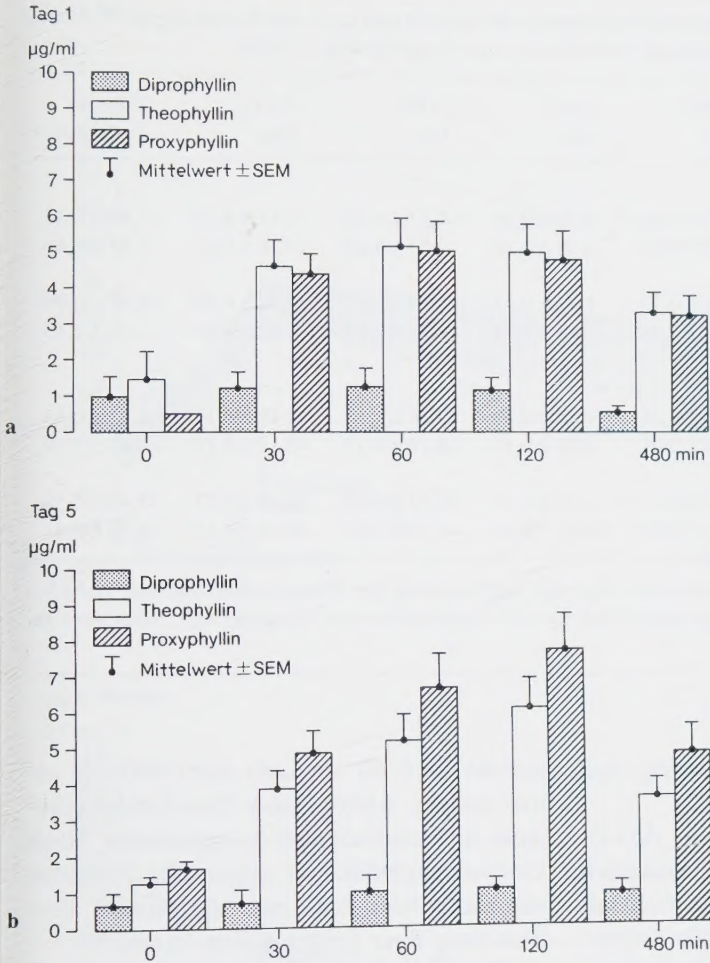


Abb. 1. Mittelwerte und Streuung der Serumspiegel von Theophyllin, Diprophyllin und Proxiphyllin am 1. (a) und 5. (b) Behandlungstag.

Placebo wurde eine TDP-Applikation ausgerechnet an einem Untersuchungstag nicht toleriert, so dass die Blutspiegelwerte und Lungenfunktionsparameter für diesen Tag entfallen. Subjektive Nebenwirkungen wurden auf Befragen durch die Studienschwester nicht geäußert, hingegen sowohl unter Wirkstoff wie unter Placebo Angaben über eine subjektive Besserung der Atembeschwerden.

Blutdruck- und Pulsverhalten. Während der 8ständigen Beobachtungsdauer konnten

keine signifikanten Änderungen der systolischen Blutdruckwerte unter der Herzfrequenz festgestellt werden.

Blutspiegel. Die jeweils am 1. und 5. Behandlungstag gemessenen Werte differieren nur gering (Abb. 1a, b). Der Spiegel von T beträgt z.B. am 1. Tag nach 60 min 5,18 und am 5. Tag 5,15 µg/ml. Seinen maximalen Wert erreicht er am 5. Tag nach 120 min mit 6,06 µg/ml. Nach 8 h beträgt der mittlere Serumspiegel noch 3,54 µg/ml. Die gemessenen mittleren Werte für P sind

Tabelle III. Änderung der Lungenfunktionsparameter: 60 und 480 min nach Verabreichung des Klysmas am 1. und 5. Untersuchungstag (Mittelwerte der Differenzen zum Ausgangswert $\pm$ SEM)

			Δ FEV ₁ liter	Δ VC liter	Δ RV liter	Δ TLC liter	Δ R, cm H ₂ O/liter/s
<i>Tag 1</i>							
Nach 60 min	TDP		0,22 $\pm$ 0,05	0,32 $\pm$ 0,06	-0,35 $\pm$ 0,28	-0,11 $\pm$ 0,26	-1,94 $\pm$ 0,41
	Placebo		0,09 $\pm$ 0,08	0,19 $\pm$ 0,10	0,01 $\pm$ 0,40	0,20 $\pm$ 0,31	-1,67 $\pm$ 0,88
Nach 480 min	TDP		0,36 $\pm$ 0,13	0,41 $\pm$ 0,13	-0,93 $\pm$ 0,37	-0,52 $\pm$ 0,29	-2,48 $\pm$ 0,80
	Placebo		0,19 $\pm$ 0,16	0,48 $\pm$ 0,23	-0,49 $\pm$ 0,45	-0,02 $\pm$ 0,40	-2,15 $\pm$ 1,15
<i>Tag 5</i>							
Nach 60 min	TDP		0,16 $\pm$ 0,06	0,28 $\pm$ 0,09	-0,46 $\pm$ 0,27	-0,19 $\pm$ 0,27	-1,21 $\pm$ 0,63
	Placebo		0,06 $\pm$ 0,07	0,08 $\pm$ 0,10	-0,19 $\pm$ 0,13	-0,12 $\pm$ 0,15	-0,63 $\pm$ 0,19
Nach 480 min	TDP		0,26 $\pm$ 0,12	0,32 $\pm$ 0,15	-0,72 $\pm$ 0,30	-0,40 $\pm$ 0,27	-1,12 $\pm$ 0,59
	Placebo		0,04 $\pm$ 0,09	-0,01 $\pm$ 0,14	-0,33 $\pm$ 0,21	-0,34 $\pm$ 0,15	-0,28 $\pm$ 0,41

Alle Werte vor Inhalation mit Orciprenalin. Nur die Verbesserung des Einsekundenvolumens (Δ FEV₁) 480 min nach TDP-Klysma ist statistisch signifikant ($p < 0,05$) gegenüber dem Ausgangswert, nicht aber gegenüber Placebo ($0,05 < p < 0,1$).

höher, diejenigen für D sehr niedrig und knapp über der Nachweisgrenze.

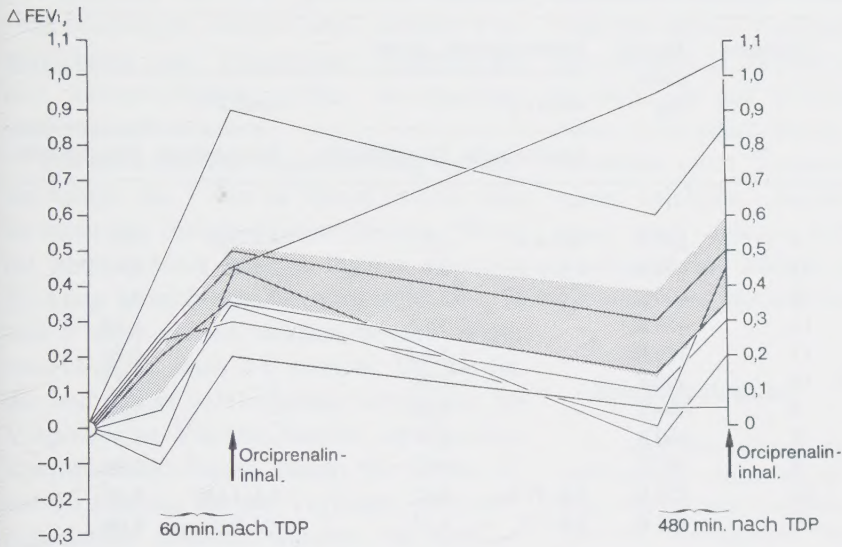
Lungenfunktion. Die mittleren Abweichungen vom Ausgangswert der einzelnen Parameter sind sowohl für die Behandlungstage mit Wirkstoff als auch für diejenigen mit Placebo in Tabelle III aufgeführt. Obwohl besonders am 5. Behandlungstag mit TDP für die VC und das FEV₁ deutlich höhere Werte gemessen werden, sind die Unterschiede zu Placebo statistisch nicht signifikant. Im Vergleich zum Ausgangswert ist die Verbesserung des FEV₁ unter TDP statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Wie Abbildung 2a am Beispiel des Einsekundenvolumens zeigt, ist die Wirkung von TDP bei den einzelnen Patienten sehr variabel. Während 2 Patienten nach 480 min eine Verbesserung des FEV₁ von 0,6 respektive 0,9 l zeigen, zeigt 1 Patient

sowohl nach 60 als auch nach 480 min einen leichten Abfall seines Einsekundenvolumens im Vergleich zum Ausgangswert. Nach Orciprenalininhalation zeigen alle Patienten mit einer Ausnahme eine signifikante Verbesserung ihrer funktionellen Parameter.

Eine Korrelation zwischen der Änderung des FEV₁ und den Blutspiegeln konnte weder für die einzelnen Wirkstoffe noch für die Summe der drei Wirkstoffe gefunden werden. Auch ein Versuch, die Blutspiegel der einzelnen Wirkstoffe entsprechend ihrer In-vitro-Wirkung [Boardman, 1980] zu gewichten, ergab keine Korrelation zu den gemessenen Lungenfunktionsparametern. Die aufgrund ihrer In-vitro-Wirkung gewichteten und addierten Blutspiegel der drei Theophyllinpräparate ergeben zusammen einen maximalen mittleren Wert von 11 und nach 8 h immer noch von 6,5 μ g/ml.

Tag 5, TDP



Tag 5, Placebo

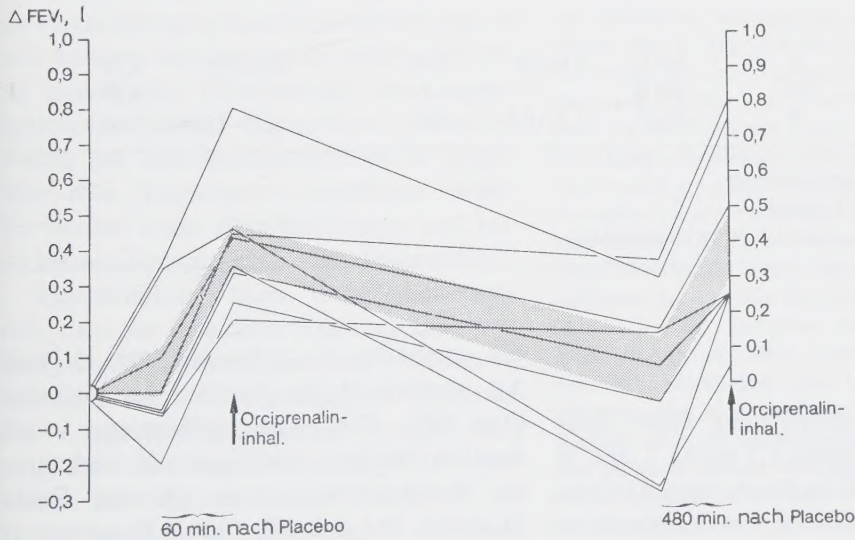


Abb. 2. Änderung des Einsekundenvolumens (ΔFEV_1 Liter) im Vergleich zum Ausgangswert bei 8 Patienten 60 und 480 min nach Neo-Biphylin-Mikroklysma (a) und Placeboklysma (b) vor und nach Orciprenalininhalation am 5. Behandlungstag (Mittelwert $\pm$ SEM schraffiert)

lin-Mikroklysma (a) und Placeboklysma (b) vor und nach Orciprenalininhalation am 5. Behandlungstag (Mittelwert $\pm$ SEM schraffiert)

Tabelle IV. Literaturübersicht: Rektal verabreichte Theophylline

Autoren	Patienten	Einmal-dosis mg	Serum-Spiegel, $\mu\text{g/ml}$			
			nach 1 h		nach 2 h	
			Extremwerte	Durchschnitt	Extremwerte	Durchschnitt
<i>Theophyllin</i>						
Isaksson, 1962	4	300 S	2,2–4,0	3,2	4,3–5,6	5,6
Lillehei, 1968*	13	400 K	1,9–9,3	5,4	2,6–10,1	5,4
	12	400 S	0,6–6,0	3,5	0,3–6,9	4,7
Schilt, 1978	18	400 K	–	5,13	–	5,24
Segal et al., 1971	11	240 K	–	5,60	–	5,56
Traverse und Segal, 1962	16	360 K	–	5,78	–	6,72
	4	400 S	–	3,43	–	3,69
Truitt et al., 1950**	6	400 K	–	8,0	–	7,5
	6	400 S	–	0,5	–	1,25
Yunginger et al., 1966	64	250 K	4,0–19,7	9,12	2,6–13,9	8,39
Eigene	8	400 K	2,9–7,5	5,15	3,2–9,0	6,06
<i>Diprophyllin</i>						
Isaksson, 1962	4	282 S	0,0–1,0	0,30	1,0–2,4	1,5
Schilt, 1978	18	600 K	–	1,56	–	1,31
Eigene	8	600 K	0,0–3,5	0,98	0,0–2,1	1,03
<i>Proxiphyllin</i>						
Isaksson, 1962	4	265 S	3,0–5,4	4,30	3,8–7,0	5,70
Schilt, 1978	18	600 K	–	5,30	–	4,95
Eigene	8	600 K	3,7–10,5	6,63	4,20–13,0	7,65

K = Klysma; S = Suppositorium.

* Serum-Spiegel in Vollblut.

** Werte im Vollblut und auf 70 kg umgerechnet.

Diskussion

Die rektale Verabreichung einer Standarddosis von im Mittel 5,2 mg/kg T und je 7,8 mg/kg D und P in Form eines Klysmas bewirkt eine nur geringe, im Vergleich zu Placebo statistisch nicht signifikante Verbesserung der Lungenfunktionsparameter. Die 2 h nach rektaler Verabreichung erreichten Serumspiegel der drei einzelnen Wirkstoffe entsprechen mit durchschnittlich

6,1 $\mu\text{g/ml}$ für T, 7,7 $\mu\text{g/ml}$ für D und 1,0 $\mu\text{g/ml}$ für P den Angaben der Literatur (Tab. IV). Die Theophyllinspiegel sind deutlich niedriger als diejenigen nach oraler Verabreichung einer gleichen Dosis [Langloh und Brändli, 1981]. Yunginger et al. [1966] haben bei Kindern mit Asthma bronchiale nach rektaler Verabreichung von 250 mg T nach 1 h Serumspiegel zwischen 4 und 20 $\mu\text{g/ml}$ und im Gegensatz zu unseren Resultaten zudem eine signifikante

Verbesserung der VC gefunden. Weitere Untersuchungen, welche nach rektaler Verabreichung von Theophyllin Serumspegel und therapeutischen Effekt untersuchen, sind uns nicht bekannt.

Die nach rektaler Verabreichung erreichten Spiegel für T von im Mittel $5 \mu\text{g/ml}$ sind im untersten therapeutischen Bereich. Wenn die entsprechend ihrer geringeren In-vitro-Wirkung gewichteten Serumspegel von D und P dazu addiert werden, werden Werte von $11 \mu\text{g/ml}$ nach 2 h erreicht. Da wir für die kombiniert verabreichten Substanzen im Vergleich zu Placebo keinen signifikanten Therapieeffekt finden, haben wir keinen sicheren Hinweis für das Vorliegen eines synergistischen Effektes, welcher von *Kamburoff-Prime und Loytved* [1980], allerdings nach oraler Verabreichung, postuliert worden ist. Auch nach täglicher Verabreichung von TDP während 5 Tagen kommt es nur zu einem geringen Kumulationseffekt mit etwas höheren Serumsiegeln immer noch ohne signifikante Verbesserung der Lungenfunktionsparameter gegenüber Placebo. Einzig das Einsekundenvolumen ist gegenüber dem Ausgangswert signifikant besser. Es wurden keine Nebenwirkungen und keine lokalen Unverträglichkeiten festgestellt.

Einschränkend muss festgehalten werden, dass die inhalative Verabreichung von Ociprenalin nach 60 min und 480 min allein einen statistisch signifikanten Effekt auf die Lungenfunktionsgrößen bewirkt und möglicherweise den Effekt von TDP verwischt hat. Zudem haben *Aubier et al.* [1981] kürzlich berichtet, dass T die Kontraktilität der Zwerchfellmuskulatur verbessert und zu einer klinischen Zustandsverbesserung auch ohne nachweisbaren bronchodilatatorischen Effekt führen kann.

Nach der Einführung von besser resor-

bierbaren oralen Theophyllinpräparaten wird die rektale Verabreichung von TDP in Klysmaform in Zukunft wohl vor allem bei Kindern und zur Selbstapplikation in Notfällen Anwendung finden, wo der rasche Initialeffekt unter Vermeidung einer intravenösen Injektion erwünscht ist. Allerdings muss nach unseren Erfahrungen für Erwachsene eine höhere Dosis als in dieser Untersuchung gewählt werden.

Zusammenfassung

In einer placebokontrollierten gekreuzten Doppelblindstudie wurde bei 8 Patienten mit chronischer obstruktiver Lungenkrankheit die Wirksamkeit von Neo-Biphyllin Mikroklysma® (400 mg Theophyllin [T], 600 mg Diprophyllin [D], 600 mg Proxiphyllin [P], entsprechend $5,2 \text{ mg/kg}$ Körpergewicht T und je $7,8 \text{ mg/kg}$ D und P) bei täglicher rektaler Verabreichung an 5 aufeinanderfolgenden Tagen geprüft. Die Serumspegel sind nach rektaler Applikation niedriger als nach oraler Verabreichung. Am 5. Tag sind die Spiegel nur unwesentlich höher als am 1. Untersuchungstag und betragen nach 2 h für T $6,1$, für D $1,0$ und für P $7,7$, nach 8 h für T $3,5$, für D $0,9$ und für P $4,8 \mu\text{g/ml}$. Die Lungenfunktionsparameter (FEV_1 , VC, RV, TLC und R_{aw}) zeigen eine im Vergleich zu Placebo statistisch nicht signifikante Verbesserung. Eine Korrelation zwischen Serumsiegeln und Funktionsverbesserung kann auch nach Gewichtung aufgrund der In-vitro-Wirkung der einzelnen Substanzen an der isolierten Meerschweinchen-Trachea [Boardman, 1980] nicht nachgewiesen werden. Nebenwirkungen oder lokale Unverträglichkeiten wurden nicht beobachtet. Die vor allem bei Kindern und zur Selbstapplikation bei Erwachsenen geeignete rektale Therapieform muss nach unseren Erfahrungen in höherer Dosierung oder mit kürzerem Dosisintervall verwendet werden.

Addendum

Zwei weitere Untersuchungen mit Neo-Biphyllin-Mikroklysma® von *W. Petro* und *K. Werder-*

mann/W. Jorde mit einem signifikanten Therapieeffekt bei 4 respektive 8 Patienten werden demnächst in einer Sondernummer von «Agents and actions» (Birkhäuser, Basel) publiziert.

Literatur

- Albrecht, H.; Messerli, C.H.; Scherrer, M.: The efficacy of Neo-Biphyllin® in asthmatic patients – a theophylline slow releasing tablet. *Pneumologie* 153: 177–184 (1976).
- Aubier, M.; De Troyer, A.; Sampson, M.; Macklem, P.T.; Roussos, C.H.: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *New Engl. J. Med.* 305: 249–252 (1981).
- Bätzig, K.: Akute und halbchronische Toxizität einiger Xanthin-Kombinationspräparate. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* 21: 354–356 (1971).
- Boardman, L.E.: Interactions between theophylline and theophylline derivatives in producing relaxation of Guinea pig isolated tracheal chains. *Br. J. Pharmacol.* 70: 120–121 (1980).
- Geisler, L.S.; Thiel, H.; Förster, O.B.; Rohner, H.-G.: Proxyphyllinwirkung bei chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Dt. med. Wschr.* 105: 894–897 (1980).
- Kamburoff-Prime, P.L.; Loytved, G.: Serum- und Lungenfunktionsverlaufsbeobachtungen einer oralen Methylxanthinkombination. *Therapiewoche* 30: 7358–7364 (1980).
- Katevuo, K.; Kanto, J.; Kleimola, T.: The effect of intravenously administered proxyphylline and Baralgin® on the contraction of the human gallbladder. *Int. J. clin. Pharmacol.* 16: 585–588 (1978).
- Langloh, P.; Brändli, O.: Gekreuzte Doppelblindstudie über den Langzeiteffekt von Phyllo-temp® retard-Tabletten auf den Verbrauch von Salbutamol-Dosieraerosolen. *Br. J. clin. Pract., suppl.* 10, pp. 112–116 (1981).
- Lillehei, J.P.: Aminophylline, oral vs. rectal administration. *J. Am. med. Ass.* 205: 530–533 (1968).
- Rall, T.W.: in Goodman, Gilman, The pharmacological basis of therapeutics, pp. 592–607 (Macmillan, New York 1980).
- Schildt, M.L.: Blutspiegelwerte von rektal verabreichtem Theophyllin und seiner Derivate Proxyphyllin und Diprophyllin im wässrigen Clysma. *Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)* 28: 311–314 (1978).
- Segal, M.S.; Weiss, E.B.; Carta, C.: Rectal aminophylline. Blood levels with concentrated solutions. *Ann. Allergy* 29: 135–138 (1971).
- Simons, K.J.; Simons, F.E.R.; Bierman, C.W.: Bioavailability of a sustained-release diphylline formulation. *J. clin. Pharm.* 17: 237–242 (1977).
- Simons, K.J.; Simons, F.E.R.: Urinary excretion of diphylline in humans. *J. pharm. Sci.* 68: 1327–1328 (1979).
- Traverse, N.; Segal, M.S.: Rectal aminophylline. *Ann. Allergy* 20: 182–188 (1962).
- Truitt, E.B., Jr.; McKusick, V.A.; Krantz, J.C., Jr.: Theophylline blood levels after oral, rectal and intravenous administration and correlation with diuretic action. *J. Pharmacol.* 100: 309–315 (1950).
- Yunginger, J.W.; Shigeta, M.; Smith, I.; Grenn, M.; Keitel, H.G.: Serum theophylline levels and control of asthma following rectal theophylline. *Ann. Allergy* 24: 469–483 (1966).
- Zuidema, J.; Merkus, F.W.H.M.: N-substituted theophylline derivatives. *Am. J. Hosp. Pharm.* 37: 169 (1980).

Eingegangen: 22. Dezember 1981

Angenommen: 29. März 1982

Dr. med. O. Brändli, Chefarzt,
Spezialarzt FMH für Innere Medizin,
Zürcher Höhenklinik Wald,
CH-8636 Wald (Schweiz)

